

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Поступила 23.03.2021  
Принята к печати 12.04.2021

**Контактная информация:**  
Блудова Виктория Олеговна,  
врач-ординатор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: vovodina\_1996@list.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 23.03.2021  
Accepted 12.04.2021

**Correspondence:**  
Viktorya O. Bludova,  
a resident at the Dmitry Rogachev National  
Medical Research Center  
of Pediatric Hematology, Oncology and  
Immunology, Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: vovodina\_1996@list.ru

10.24287/1726-1708-2021-20-2-148-155

# Длительный устойчивый смешанный химеризм у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В.О. Блудова, А.Л. Лаберко, Ю.А. Родина, В.В. Бриллиантова, Е.В. Райкина,  
А.Л. Хорева, Д.Е. Першин, Г.В. Терещенко, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с синдромом Вискотта–Олдрича, у которого после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от гаплоидентичного донора определялась длительная персистенция смешанного химеризма. На основании анализа клинической картины пациента после ТГСК было показано, что для коррекции тромбоцитопении необходимо присутствие > 50% донорских клеток в миелоидной линии. Кроме того, наличие смешанного химеризма в В-лимфоцитах внесло свой вклад в развитие аутоиммунных осложнений у пациента, а также к стойкой гипогаммаглобулинемии, несмотря на восстановление нормального числа лимфоцитов всех популяций. Роль смешанного химеризма в патогенезе иммунных посттрансплантационных осложнений требует изучения на больших группах пациентов с первичными иммунодефицитами. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** синдром Вискотта–Олдрича, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, смешанный химеризм, иммунные осложнения

Блудова В.О. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 148–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-148-155

## Long-term persistent mixed chimerism in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

V.O. Bludova, A.L. Laberko, Yu.A. Rodina, V.V. Brilliantova, E.V. Raykina, A.L. Khoreva, D.E. Pershin,  
G.V. Tereshchenko, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The article describes a clinical case of a patient with Wiskott–Aldrich syndrome, in whom long-term persistence of mixed chimerism was determined after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from a haploidentical donor. Based on the analysis of the patient's clinical picture after HSCT, it was shown that the presence of > 50% of donor cells in the myeloid lineage is necessary for the correction of thrombocytopenia. In addition, the presence of mixed chimerism in B-lymphocytes possibly contributed to the development of autoimmune complications in the patient, as well as to the persistent hypogammaglobulinemia, despite the restoration of the normal numbers of lymphocytes in all main sub-populations. The role of mixed chimerism in the pathogenesis of immune post-transplant complications requires study in large groups of patients with primary immunodeficiencies. The patient's parents agreed to use the information, including the child's photo, in scientific research and publications.

**Key words:** Wiskott–Aldrich syndrome, hematopoietic stem cell transplantation, mixed chimerism, immune complications

Bludova V.O., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (2): 148–155.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-148-155

**С**индром Вискотта–Олдрича (СВО) – это редкое тяжелое X-сцепленное заболевание, характеризующееся микротромбоцитопенией, экземой, комбинированным иммунодефицитом, высоким риском развития аутоиммунных осложнений и злокачественных новообразований [1, 2]. В основе патогенеза лежат мутации в гене WAS, который кодирует белок WAS (WASp) [3].

WASp экспрессируется в гемопоэтических клетках и опосредует перестройку актинового цитоскелета в ответ на активацию клетки [4, 5]. Дефицит

WASp приводит к снижению количества и функции Т-лимфоцитов и тромбоцитов, нарушению продукции антител, функции естественных киллеров, хемотаксиса и фагоцитоза [5, 6].

Согласно литературным данным, СВО обладает варибельным клиническим фенотипом, который не полностью коррелирует с типом и локализацией мутации в гене WAS [7]. В соответствии с разработанной Zhu и соавт. шкалой тяжести заболевания, тяжесть СВО оценивается на основе выраженности тромбоцитопении, экземы, инфекций и по наличию

аутоиммунных осложнений или злокачественного новообразования [4].

На сегодняшний день диагноз СВО устанавливается на основании молекулярно-генетического исследования путем обнаружения мутации в гене WAS. Дополнительно в качестве скринингового метода, а также в целях подтверждения патогенности мутации применяется оценка внутриклеточной экспрессии WASp с помощью проточной цитофлуориметрии [8–10].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – это основной подход в лечении пациентов с СВО в целях коррекции иммунодефицита и тромбоцитопении. Первая успешная ТГСК при СВО была выполнена в 1968 г. [11]. В настоящее время по мере развития современной трансплантологии и усовершенствования процедуры трансплантации общая выживаемость у пациентов с СВО после ТГСК составляет 90% и более [12–14]. Однако, несмотря на хорошие показатели выживаемости после ТГСК, у ряда пациентов с СВО данный метод лечения по-прежнему ассоциирован с рисками развития осложнений в посттрансплантационном периоде. Одной из серьезных проблем является наличие у пациентов смешанного химеризма и ассоциированных с ним дисфункций гемопоэза и тяжелых аутоиммунных осложнений [14–16].

Обеспечение адекватного и стабильного приживания донорских гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) необходимо для эффективного подавления проявлений основного заболевания. Оценка генетического происхождения гемопоэза (клеточный химеризм) в настоящее время является неотъемлемой частью посттрансплантационного мониторинга пациентов [17]. «Золотым стандартом» количественного определения химеризма является анализ коротких tandemных повторов (Short Tandem Repeats, STR) методом полимеразной цепной реакции, который количественно определяет ДНК клеток донора и реципиента с использованием индивидуальных специфических повторов [18]. При этом при большинстве заболеваний, включая первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС), нередко проводится оценка не только общего химеризма клеток периферической крови или костного мозга, но и анализ отдельных клеточных линий: миелоидных клеток (CD14, CD15, CD33), Т (CD3)- и В (CD19)-лимфоцитов. Дополнительно может быть использована оценка химеризма в эритроидных (CD71) и NK (CD16/CD56)-клетках.

Возможные факторы, связанные с развитием смешанного химеризма, включают в себя источник ГСК, интенсивность режима кондиционирования, состав и метод обработки трансплантата [19, 20]. В связи уменьшением токсического

повреждения режимы сниженной интенсивности все больше находят применение в трансплантации при ПИДС, однако могут привести к длительной персистенции смешанного химеризма. Считается, что для коррекции проявлений основного заболевания при некоторых ПИДС достаточно неполного донорского химеризма [21]. На сегодняшний день доступно несколько исследований о предпочтительных уровнях химеризма при некоторых ПИДС, достаточных для контроля основного заболевания [22–24].

Впервые об аутоиммунных осложнениях у пациентов с СВО после ТГСК, связанных со смешанным химеризмом, сообщили в 2009 г. Ozsahin и соавт. [15]. Для контроля аутоиммунных проявлений требовалось назначение массивной иммуносупрессивной терапии, которая, в свою очередь, привела к значительным инфекционным осложнениям. Это открытие стало ключевым в понимании роли донорского химеризма у пациентов с СВО, поскольку аутоиммунные осложнения, не связанные с течением реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), являются редким осложнением ТГСК [25].

В крупном мультицентровом исследовании Moratto и соавт. показано, что низкий уровень донорского химеризма в Т-, В- и миелоидных клетках у пациентов с СВО был связан с повышенным риском аутоиммунных осложнений [16]. При этом более низкие уровни донорского химеризма чаще наблюдались в миелоидных клетках, чем в лимфоидных. В частности, более высокие значения донорского химеризма определялись в Т-лимфоцитах. Эти наблюдения согласуются с представлением о том, что восстановление аутологичных стволовых клеток в костном мозге не обязательно влияет на развитие Т-клеток в тимусе, если этот орган заселен донорскими лимфоидными клетками-предшественниками. Кроме того, в данном исследовании было показано, что у пациентов с низкими значениями донорских клеток миелоидной линии часто не удавалось достичь нормализации количества В-лимфоцитов. В дополнение стойкая тромбоцитопения после ТГСК была тесно связана с низким или нулевым миелоидным химеризмом. Авторы постулировали, что нормализация тромбопоэза у таких пациентов может быть достигнута при миелоидном химеризме > 50% донорских клеток.

Ввиду этого динамическая оценка химеризма крайне важна при оценке причин клинических проблем пациентов.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Рисунок 1

Динамика химеризма у пациента с СВО после ТГСК

Figure 1

The kinetics of chimerism in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome (WAS) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

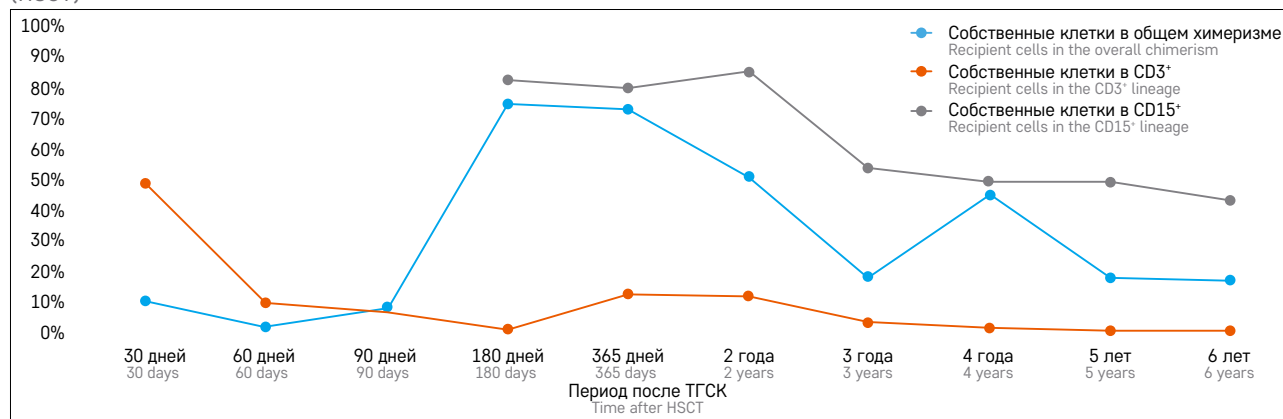
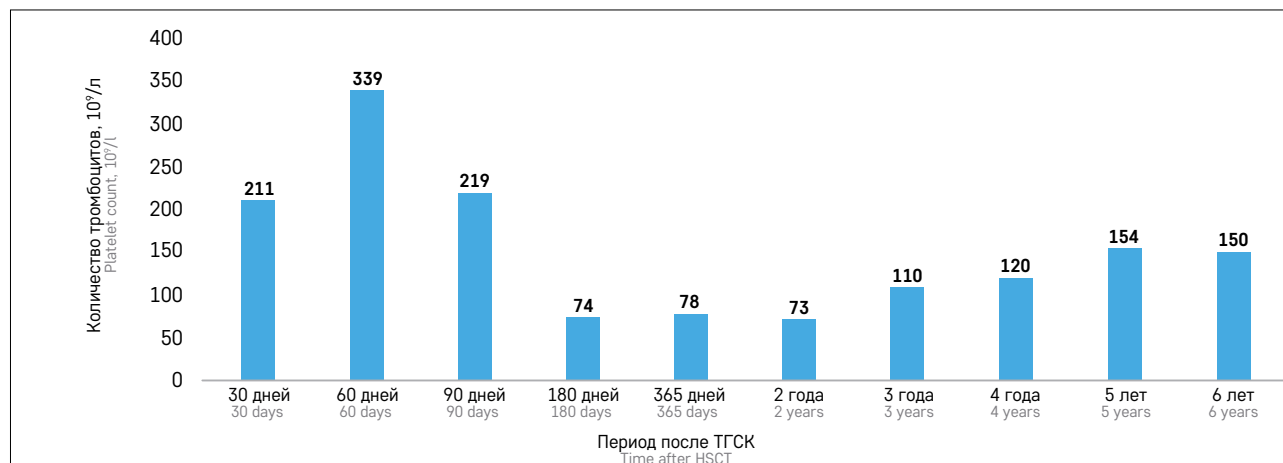


Рисунок 2

Динамика уровня тромбоцитов общего химеризма и в линии CD15+ у пациента с СВО после ТГСК

Figure 2

Changes in platelet count of the overall chimerism and the CD15+ lineage chimerism observed over time in the patient with WAS after HSCT



Общий, %	11	3	9	75	73	51	19	45	19	18
Overall chimerism, %										
CD15+, %	-	-	-	83	80	86	54	50	50	44

Ребенок 2013 г.р. был обследован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. На основании клинических данных (тромбоцитопения, геморрагический синдром, рецидивирующие инфекции), а также выявления сниженной экспрессии WASp по данным проточной цитометрии и мутации гена WAS (с.397G>A, p.Glu133Lys) пациенту был подтвержден диагноз: первичный иммунодефицит: СВО. В связи с классическим фенотипом СВО пациенту были определены показания к куративной терапии – аллогенной ТГСК, которая была проведена в возрасте 16 месяцев от гаплоидентичного родственного донора (мать) с процессингом трансплантата TCRαβ/CD19-деплецией с использованием иммуномагнитной технологии (Miltenyi Biotec). В качестве кондиционирования были использованы: тресульфат 42 г/м<sup>2</sup>, флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>, ритуксимаб 365 мг/м<sup>2</sup>, тимоглобулин 7,5 мг/кг. Для профилактики РТПХ использовали

такролимус с -1-го по +30-й день. Приживление лейкоцитарного ростка трансплантата было зафиксировано на +17-е сутки, тромбоцитарного ростка – на +13-е сутки.

Ранний посттрансплантационный период осложнился реактивацией цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции с развитием ЦМВ-ретинита, а также определялась персистенция смешанного химеризма: на +30-й день по CD3+ – 49,3%, общий химеризм – 10,7% клеток собственного происхождения; на +90-й день по CD3+ – 7,7%, общий химеризм – 8,7% клеток собственного происхождения. Динамика общего и линейного (CD3+, CD15+) химеризма представлена на рисунке 1.

Через 6 мес после ТГСК у ребенка был выявлен значительный сдвиг химеризма в сторону собственного. При исследовании общего химеризма определялось 75,3% собственных клеток, в линейном

химеризме: CD3<sup>+</sup> – 1,7% собственных клеток, CD14<sup>+</sup> – 85% собственных клеток, CD15<sup>+</sup> – 83% собственных клеток, CD19<sup>+</sup> – 76,3% собственных клеток. При этом отмечалось снижение количества тромбоцитов до  $70 \times 10^9/\text{л}$  минимально. Динамика изменения количества тромбоцитов продемонстрирована на *рисунке 2*. Таким образом, имела место тяжелая дисфункция трансплантата на фоне так называемого расщепленного химеризма (преимущественно реципиентские клетки в миелоидной и преимущественно донорские в Т-клеточной линиях)

Следует отметить, что, несмотря на смешанный химеризм, темпы иммунореаконституции соответствовали срокам после ТГСК с TCR $\alpha\beta^+$ /CD19<sup>+</sup>-деплецией у пациентов с ПИДС [26].

Динамика восстановления количества лимфоцитов представлена в *таблице*.

При контрольном обследовании через 1 год после ТГСК сохранялась аналогичная клинико-лабораторная картина. Данная клиническая ситуация была расценена как показание к проведению повторной ТГСК, однако от родителей ребенка был получен отказ.

В последующем при обследовании пациента через 2 года после ТГСК отмечалась положительная динамика по данным исследования химеризма: в общем, CD15<sup>+</sup>- и CD19<sup>+</sup>-линиях выявлено снижение процента собственных клеток, а также зарегистрировано восстановление функционирования тромбоцитарного ростка гемопоэза (уровень тромбоцитов выше  $100 \times 10^9/\text{л}$ ). Несмотря на восстановление субпопуляционного состава лимфоцитов, сохранялась гипогаммаглобулинемия, что требовало проведения заместительной терапии внутривенным

иммуноглобулином, это, вероятно, было обусловлено отсутствием кооперации между Т- и В-лимфоцитами на фоне смешанного химеризма в В-клеточной линии. При этом тяжелых инфекционных эпизодов у пациента отмечено не было.

В 2018 г. (4 года после ТГСК) после травмы правого колена у ребенка появились признаки артрита в виде деформации сустава, болевого синдрома. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) правого коленного сустава определялись повышенное количество жидкости с наличием на ее фоне неоднородных гипоинтенсивных наложений (утолщение синовиальной оболочки) и отечность внутрисуставной клетчатки Гоффа (*рисунк 3*).

Произведена пункция коленного сустава с интраартикулярным введением глюкокортикостероидов. По результатам исследования внутрисуставной жидкости

### Рисунок 3

МРТ-картина артрита правого коленного сустава. Повышенное количество жидкости в супрапателлярном и верхнебоковых коленных заворотах с наличием на ее фоне неоднородных гипоинтенсивных наложений (утолщение синовиальной оболочки)

### Figure 3

An MRI scan showing arthritis in the right knee. An increased amount of fluid in the suprapatellar and superolateral recesses of the knee with heterogeneous hypointense areas (synovial thickening)



### Таблица

Динамика количества лимфоцитов у пациента с СВО после ТГСК

### Table

Changes in lymphocyte count observed over time in the patient with WAS after HSCT

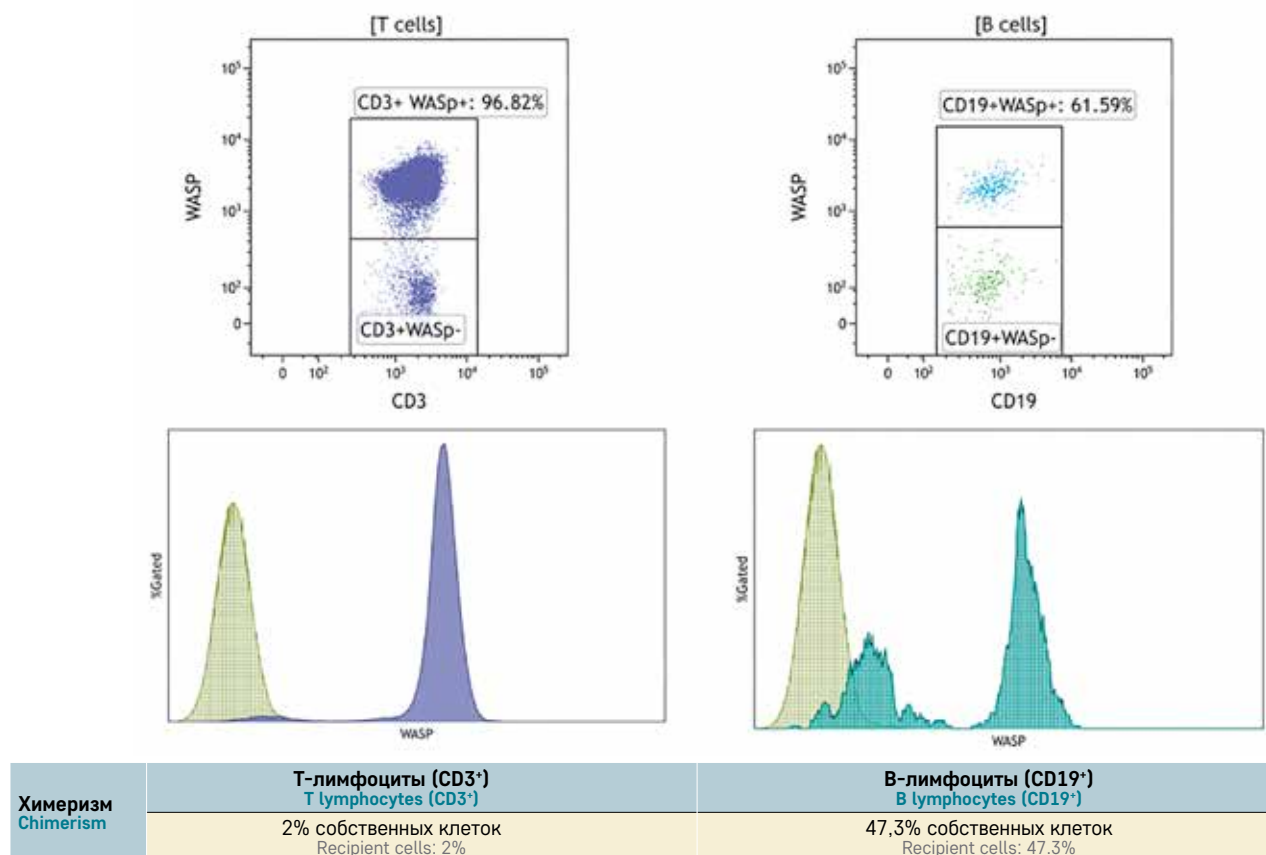
Период после ТГСК Time after HSCT	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /l	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /l	CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /l	CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /l
60 дней 60 days	0,019	0,186	0,269	0
90 дней 90 days	0,089	0,177	0,235	0
180 дней 180 days	0,05	0,263	0,131	0
365 дней 365 days	0,285	0,796	0,172	0,135
2 года 2 years	0,67	2,4	0,151	0,224
3 года 3 years	0,57	1,27	0,08	0,172
4 года 4 years	0,72	2,6	0,162	0,178
5 лет 5 years	0,489	1,8	0,236	0,147
6 лет 6 years	0,5	1,43	0,12	0,21

Рисунок 4

Определение уровня экспрессии WASp в Т- и В-лимфоцитах методом проточной цитометрии

Figure 4

The determination of WASp expression levels in T and B lymphocytes using flow cytometry



методом полимеразной цепной реакции выявлена *Mycoplasma hominis*, в связи с чем был проведен курс антибактериальной терапии. На фоне лечения удалось купировать проявления артрита, однако эффект был кратковременным. При этом в периферической крови сохранялся стойкий расщепленный химеризм – около 50% клеток в миелоидной и В-клеточной линиях имели собственное происхождение, Т-клеточный химеризм – донорский. При определении уровня экспрессии WASp была выявлена корреляция с молекулярным химеризмом (рисунок 4).

С учетом результатов химеризма развитие артрита было расценено нами как проявление аутоиммунитета на фоне смешанного химеризма и присутствия клона В-лимфоцитов реципиента. В связи с недостаточной эффективностью антибактериальной терапии и глюкокортикостероидов, сохраняющимся суставным синдромом в течение 6 мес, вероятным аутоиммунным генезом артрита на фоне расщепленного химеризма пациенту была инициирована противовоспалительная терапия ингибитором фактора некроза опухоли- $\alpha$  – этанерцептом.

На момент последнего наблюдения в 2020 г. (6 лет после ТГСК) на фоне смешанного химеризма функция трансплантата оставалась сохранной по

миелоидному росту, определялся нормальный уровень тромбоцитов, однако сохранялись нарушение синтеза иммуноглобулинов и проявления артрита. В связи с сохраняющейся гипогаммаглобулинемией пациенту было рекомендовано продолжить заместительную терапию внутривенным иммуноглобулином, а также противовоспалительную терапию этанерцептом в связи с течением артрита.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аллогенная ТГСК является эффективным методом лечения СВО и предотвращает развитие у пациентов жизнеугрожающих осложнений [12–14]. Принимая во внимание, что большинство применяемых современных режимов кондиционирования при ПИДС являются режимами сниженной интенсивности, ожидаемым осложнением ТГСК у некоторых пациентов является недостаточность трансплантата: первичное неприживление или отторжение, дисфункция, смешанный химеризм [27, 28].

Известно, что для коррекции основного заболевания при ПИДС не всегда необходим полный донорский химеризм и пороговый процент донорских клеток для коррекции основных симптомов доста-



точно варьирующ [22–24]. Долгосрочное наблюдение за пациентами с СВО после ТГСК позволило сделать фундаментальные открытия в области исследования смешанного химеризма у больных и его роли в развитии осложнений [14–16]. Так же, как и в исследованиях Moratto и соавт. и Burroughs и соавт., на основании анализа клинической картины пациента со смешанным химеризмом мы наблюдали, что для оптимального функционирования тромбоцитарного ростка трансплантата необходим стабильный уровень миелоидного химеризма (> 50% донорских клеток) [14, 16].

Аутоиммунные осложнения у пациентов с СВО до ТГСК развиваются примерно в 30% случаев, включают аутоиммунную цитопению, артрит, васкулит, нефрит и др. и характеризуются, как правило, тяжелым, подчас жизнеугрожающим течением [29, 30]. В исследовании Becker-Hegman и соавт. было продемонстрировано, что в основе патогенеза аутоиммунных осложнений у пациентов с СВО лежит нарушение функционирования В-клеток, которые проявляют гиперреактивность на сигналы от В-клеточного рецептора и Toll-подобных рецепторов, что приводит к гиперпродукции аутоантител [31].

Известно, что у пациентов с СВО после ТГСК могут также развиваться не ассоциированные с РТПХ аутоиммунные осложнения. Они, как правило, тесно связаны со смешанным химеризмом и этот факт предполагает, что остаточные В-лимфоциты реципиента могут опосредовать развитие аутоиммунных заболеваний, несмотря на присутствие нормальных донорских клеток. Поскольку В-лимфоциты, как и миелоидные клетки, дифференцируются на территории костного мозга, значения В-клеточного химеризма часто коррелируют с миелоидным, что и было показано в нашем клиническом наблюдении. Мы полагаем, что аутоиммунные осложнения связаны с расщепленным химеризмом в В-клеточной линии, а не в миелоидной популяции в целом.

Дополнительным методом анализа функциональности иммунной системы после ТГСК может стать оценка экспрессии WASp. В описанном клиническом случае мы наблюдали, что доля клеток, не экспрессирующих WASp, соответствует доле клеток собственного происхождения, так же, как и в исследовании Д.Е. Першина и соавт. [10].

Аллогенная ТГСК является единственным широкодоступным куративным методом лечения СВО, однако для коррекции основных жизнеугрожающих осложнений заболевания и сохранения качества жизни необходимо стабильное приживание донорских ГСК. За счет неполного восстановления иммунной функции на фоне расщепленного химеризма у описанного нами пациента развились

осложнения, для контроля которых, возможно, потребуется проведение пожизненной лекарственной терапии.

Важно отметить, что возможной причиной развития смешанного химеризма у описанного нами пациента могло быть применение режима кондиционирования со сниженной интенсивностью, что соответствует ранее опубликованным данным [12]. В то же время не исключено влияние процедуры процессинга трансплантата – TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции, которая повышает риски его недостаточности за счет запуска эффекта «хозяин против трансплантата» Т-клетками реципиента [32].

Дальнейшее исследование исходов ТГСК, а также стабильности химеризма и иммунореактивности позволит определить достаточный уровень донорских клеток для коррекции основного заболевания, а также оптимального подхода к ТГСК при СВО и других ПИДС.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**Bludova V.O.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0960-3089>

**Laberko A.L.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2354-2588>

**Rodina Yu.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

**Brilliantova V.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0079-7761>

**Raykina E.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

**Khoreva A.L.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8697-4206>

**Pershin D.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

**Shcherbina A.Yu.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

---

#### МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

---

**Д.Н. Балашов, д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России**

ТГСК является динамично развивающимся направлением в современной медицине. Еще не так давно усилия специалистов были сконцентрированы исключительно вокруг необходимости излечения пациента от основного заболевания. В настоящее время круг вопросов, которые ставятся специалистами, стал значительно шире. Среди них особое внимание уделяется обеспечению безопасности трансплантации и сохранению качества жизни пациента в отдаленном посттрансплантационном периоде. Именно это и стало основной причиной использования для кондиционирования альтернативных химиотерапевтических препаратов, обладающих низким профилем токсичности. В настоящее

время при целом ряде нозологических форм данный подход оказался абсолютно оправданным. К сожалению, персистенция смешанного химеризма, обусловленная в том числе кондиционированием с редуцированной интенсивностью, может ставить под сомнение успех проведенной ТГСК, учитывая риски сохранения у пациента серьезных проблем, характерных для основного заболевания. Любопытно, что применительно к пациенту с диагнозом СВО развитие смешанного химеризма с сопутствующими клиническими проблемами после трансплантации довольно часто имеет место даже при миелоаблативных режимах кондиционирования, что, вероятно, связано с биологическими особенностями заболевания. В частности, по данным Ochs и соавт. [7] частота отторжений после ТГСК у пациентов с СВО составляет 10%. Ситуация с сохранением реципиентского клеточного пула и постепенным вытеснением аллогенного трансплантата у пациента с СВО не является уникальной. Именно поэтому появление тромбоцитопении на фоне преимущественно реципиентского смешанного химеризма в представленном клиническом случае могло стать аргументом для обсуждения необходимости повторной ТГСК. Тем не менее трансплантация не была выполнена, а смешанный химеризм впоследствии не только не был реализован в отторжение, но и позволил сохранить ряд функциональных характеристик трансплантата, что, вероятно, связано

с развитием иммунологической толерантности, приведшей к совместному функционированию двух аллогенных по отношению друг к другу клеточных популяций. В настоящее время у пациента имеются две основные посттрансплантационные проблемы, а именно аутоиммунный артрит и гипогаммаглобулинемия. Это, согласно информации о доминировании реципиентских CD19<sup>+</sup>-клеток, по данным линейного химеризма в сочетании с низкой экспрессией WASp, подтверждает природу их возникновения.

Конечной целью любой ТГСК является стойкий полный донорский химеризм при отсутствии отдаленных последствий проведенной терапии. Смешанный химеризм, в свою очередь, не может однозначно свидетельствовать в пользу неуспеха трансплантации. Для прогноза развития связанных с заболеванием осложнений в данной ситуации действительно может понадобиться комплекс дополнительных обследований, направленных на определение функции отдельных клеточных субпопуляций, что продемонстрировано авторами публикации.

Представленный клинический случай является демонстрацией сложности и неоднозначности проблемы смешанного химеризма после ТГСК, что, безусловно, требует дальнейшего анализа в группах для ответа на поставленные авторами вопросы об оценке результатов проведенного лечения и прогнозах заболевания.

## Литература

- Ochs H.D., Rosen F.S. The Wiskott-Aldrich syndrome. In: Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M., eds. *Primary Immune Deficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. New York, NY: Oxford University Press; 2007. Pp. 454–469.
- Buchbinder D., Nugent D.J., Fillipovich A.H. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 55–66.
- Derry J.M., Ochs H.D., Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994; 78: 635–44.
- Zhu Q., Zhang M., Blaese R.M., Derry J.M., Junker A., Francke U., et al. The Wiskott-Aldrich Syndrome and X Linked Congenital Thrombocytopenia are caused by mutations in the same gene. *Blood* 1995; 86 (10): 3797–804.
- Blundell M.P., Worth A., Bouma G., Thrasher A.J. The Wiskott-Aldrich syndrome: The actin cytoskeleton and immune cell function. *Disease Markers* 2010; 29 (3–4): 157–75.
- Bouma G., Burns S.O., Thrasher A.J. Wiskott-Aldrich syndrome: immunodeficiency resulting from defective cell migration and impaired immunostimulatory activation. *Immunobiology* 2009; 214 (9): 778–90.
- Ochs H.D., Filipovich A.H., Veys P., Cowan M.J., Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (1): 84–90.
- Chiang S.C.C., Vergamini S.M., Husami A., Neumeier L., Quinn K., Ellerhorst T., et al. Screening for Wiskott-Aldrich syndrome by flow cytometry. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (1): 333–5.
- Nakajima M., Yamada M., Yamaguchi K., Sakiyama Y., Oda A., Nelson D.L., et al. Possible application of flow cytometry for evaluation of the structure and functional status of WASP in peripheral blood mononuclear cells; *European J Haematol* 2009; 82 (3): 223–30.
- Першин Д.Е., Лодоева О.Б., Фадеева М.С., Мерсиянова И.В., Хорева А.Л., Владимиров И.С. и др. Разработка метода диагностики синдрома Вискотта-Олдрича путем оценки экспрессии белка WASP с использованием проточной цитофлуориметрии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020; 19 (2): 141–51.
- Bach F.H., Albertini R.J., Joo P., Anderson J.L., Bortin M.M. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968; 292 (7583): 1364–6.
- Balashov D., Laberko A., Shcherbina A., Trakhtman P., Abramov D., Gutovskaya E., et al. Conditioning Regimen with Plerixafor Is Safe and Improves the Outcome of TCRab<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup> Cell-Depleted Stem Cell Transplantation in

- Patients with Wiskott–Aldrich Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (7): 1432–40.
13. Elfeky R.A., Furtado-Silva J.M., Chiesa R. One hundred percent survival after transplantation of 34 patients with Wiskott–Aldrich syndrome over 20 years. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 1654–6.
  14. Burroughs L., Petrovic A., Brazauskas R., Liu X., Griffith L.M., Ochs H.D., et al. Excellent outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott–Aldrich syndrome: a PIDTC report. *Blood* 2020; 135: 2094–105.
  15. Ozsahin H., Cavazzana-Calvo M., Notarangelo L.D., Schulz A., Thrasher A.J., Mazzolari E., et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott–Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2008; 111 (1): 439–45.
  16. Moratto D., Giliani S., Bonfim C., Mazzolari E., Fischer A., Ochs H.D., et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott–Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study. *Blood* 2011; 118: 1675–84.
  17. Zimmerman C., Shenoy S. Chimerism in the Realm of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Non-malignant Disorders – A Perspective. *Front Immunol* 2020; 11: 1791. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01791
  18. Navarro-Bailón A., Carbonell D., Escudero A., Chicano M., Muñoz P., Suárez-González J., et al. Short Tandem Repeats (STRs) as Biomarkers for the Quantitative Follow-Up of Chimerism after Stem Cell Transplantation: Methodological Considerations and Clinical Application. *Genes (Basel)* 2020; 11 (9): 993.
  19. Baron F., Little M.T., Storb R. Kinetics of engraftment following allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced intensity or nonmyeloablative conditioning. *Blood Rev* 2005; 19: 153–64.
  20. Sugita J., Tanaka J., Hashimoto A., Shiratori S., Yasumoto A., Wakasa K., et al. Influence of conditioning regimens and stem cell sources on donor-type chimerism early after stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2008; 87: 1003–8.
  21. Bader P., Niethammer D., Willasch A., Kreyenberg H., Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 (2): 107–19.
  22. Hartz B., Marsh R., Rao K., Henter J.-I., Jordan M., Filipovich L., et al. The minimum required level of donor chimerism in hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2016; 127 (25): 3281–90.
  23. Morillo-Gutierrez B., Beier R., Rao K., Burroughs L., Schulz A., Ewins A.-M., et al. Treosulfan-based conditioning for allogeneic HSCT in children with chronic granulomatous disease: a multi-center experience. *Blood* 2016; 128 (3): 440–8.
  24. Abd Hamid I.J., Slatter M.A., McKendrick F., Pearce M.S., Gennery A.R. Long-term outcome of hematopoietic stem cell transplantation for IL2RG/JAK3 SCID: a cohort report. *Blood* 2017; 129 (15): 2198–201.
  25. Lum S.H., Elfeky R., Achini F.R., Margarit-Soler A., Cinicola B., Perez-Heras I., et al. Outcome of Non-hematological Autoimmunity After Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2021; 41: 171–84.
  26. Laberko A., Sultanova E., Gutovskaya E., Shipitsina I., Shelikhova L., Kurnikova E., et al. Mismatched related versus matched unrelated donors in TCRalpha-beta/CD19-depleted HSCT for primary immunodeficiencies. *Blood* 2019; 134 (20): 1755–63.
  27. Rao K., Adams S., Qasim W., Allwood Z., Worth A., Silva J., et al. Effect of stem cell source on long-term chimerism and event-free survival in children with primary immunodeficiency disorders after fludarabine and melphalan conditioning regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1152–60.
  28. Marsh R.A., Rao M.B., Gefen A., Bellman D., Mehta P.A., Khandelwal P., et al. Experience with alemtuzumab, fludarabine, and melphalan reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation in patients with nonmalignant diseases reveals good outcomes and that the risk of mixed chimerism depends on underlying disease, stem cell source, and alemtuzumab regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1460–70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.04.009
  29. Sullivan K.E., Mullen C.A., Blaese R.M., Winkelstein J.A. A multiinstitutional survey of the Wiskott–Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 876–85. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)82002-5
  30. Catucci M., Castiello M.C., Pala F., Bosticardo M., Villa A. Autoimmunity in Wiskott–Aldrich syndrome: an unsolved enigma. *Front Immunol* 2012; 3: 209.
  31. Becker-Herman S., Meyer-Bahlburg A., Schwartz M.A., Jackson S.W., Hudkins K.L., Liu C., et al. WASp-deficient B cells play a critical, cell-intrinsic role in triggering autoimmunity. *J Exp Med* 2011; 208: 2033–42.
  32. Balashov D., Shcherbina A., Maschan M., Trakhtman P., Skvortsova Y., Shelikhova L., et al. Single-center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCRalpha-beta and CD19 depletion in children with primary immunodeficiency syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (11): 1955–62.